

## Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones

### Cytohistological correlation in cervical intraepithelial neoplasias and in detection of HPV in these types of lesions

**Miguel Sarduy Nápoles**

Especialista de I y II Grados en Ginecología y Obstetricia. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Investigador Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La citología orgánica del cérvix y el estudio histológico de las displasias o de lesiones por el virus del papiloma humano (VPH) junto a la colposcopia son las bases que sustentan el diagnóstico de la Neoplasia intraepitelial cervical y su correlación brinda un buen índice de diagnóstico para el VPH. **OBJETIVOS:** establecer la correlación diagnóstica entre la citología y la histología en el diagnóstico de las NIC e identificar la presencia del virus del papiloma humano mediante la citología e histología en las pacientes con lesiones displásicas del cuello.

**MÉTODOS:** se realizó una investigación prospectiva y abierta en un grupo de 205 mujeres con el diagnóstico citológico de neoplasia intraepitelial cervical. De ellas, 150 correspondían con el diagnóstico de NIC II, NIC III y 55 NIC I, en el Servicio de Ginecología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) durante el período 1994-2005.

**RESULTADOS:** el diagnóstico citológico al compararlo con el resultado de la biopsia coincidió en el 97,3 % en las lesiones de alto grado y en el 90,9 % para las de bajo grado. En ocho de cada 10 mujeres con una lesión de bajo grado (NIC I) se detectó la presencia del VPH y en siete de cada 10 de las que presentaban una lesión de alto grado (NIC II - III).

**CONCLUSIONES:** cuando las lesiones intraepiteliales cervicales son de alto grado, la correlación citológica e histológica es más exacta. La histología es más eficaz para el diagnóstico de infección por VPH que la citología.

**Palabras clave:** Citología orgánica, biopsia cérvix, VPH, NIC.

---

## ABSTRACT

Organ cytology of cervix and the histological study of dysplasias or of lesions caused by the human papillomavirus (HPV) together with colposcopy are the basis supporting the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and their correlation offers a good diagnostic indicator for HPV.

**OBJECTIVES:** to set the diagnostic correlation between cytology and histology in cervical intraepithelial neoplasias (CIN) diagnosis and to detect the presence of human papilloma virus through cytology and histology in patients with dysplastic lesions in the uterine neck.

**METHODS:** a prospective open research study was performed on a group of 205 females with cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. Of this amount, 150 were diagnosed as CIN II and CIN III whereas 55 were classified as CIN I at the Gynecology Service of the Medical and Surgical Research Center (CIMEQ) from 1994 to 2005.

**RESULTS:** cytological diagnosis agreed with the biopsy results in 97,3% of high degree lesions and in 90,9% of low degree lesions. Human papilloma virus was present in eight out of 10 women with low degree lesions (CIN I) and in seven out of 10 women with high degree lesions (CIN II and III). **CONCLUSIONS:** when there are high degree cervical intraepithelial lesions, the cytological and histological correlation is more accurate. Histology is more effective in diagnosing human papilloma virus infection than cytology.

**Key words:** Organ cytology, cervix biopsy, HPV, CIN.

---

## INTRODUCCIÓN

Los Papovavirus están constituidos por ADN de doble cadena desnuda, es decir, sin envoltura, que componen la familia Papovaviridae.<sup>1-3</sup>

Desde el advenimiento de la tecnología del DNA recombinante han sido clasificados más de 100 tipos de VPH principalmente por estudios de hibridación molecular homóloga.<sup>4-7</sup>

Aunque todos esos virus comparten una organización genética similar, cada tipo puede ser identificado por sus diferencias específicas en las secuencias de DNA y en ocasiones, por su manifestación clínica. Se transmiten por vía congénita o sexual, y se cree que también por otras formas de contacto.<sup>2</sup>

La infección por el VPH podemos reconocerla en forma clínica, subclínica o latente.

- Clínica: Se evidencia mediante la observación a simple vista. El aspecto macroscópico de los condilomas acuminados (exofíticos) es el de pequeñas formaciones sésiles, papilares, aisladas o múltiples en forma de pequeñas crestas. Se localizan en regiones húmedas, en especial en aquellas expuestas a roce durante el coito. En la mujer aparecen en la parte posterior del introito vaginal, labios menores y el vestíbulo y con menos frecuencia en el clítoris, su capuchón y los labios mayores. En el hombre, el glande, el prepucio y el surco balano prepucial

son las zonas más frecuentes de aparición, pocas veces aparecen en el cuerpo del pene. En la zona anal y perianal puede hacerse evidente en ambos sexos.

- Subclínica: Se diagnostican con la ayuda del colposcopio o de una lente de aumento y con la aplicación de ácido acético al 3-5 %. Es la forma más frecuente de infección del VPH en el cuello uterino por lo que se precisa del auxilio del colposcopio y la tinción previa con el ácido acético al 3-5 % para demostrarla.

- Latente: Sólo se detecta mediante técnicas de hibridación molecular del DNA en material citológico. Se llega a su diagnóstico por medio de costosos exámenes de hibridación molecular en el estudio citológico realizado y nos permite identificar el tipo de virus causante de la infección, lo que resulta muy importante, por la acción oncogénica que se le atribuye a algunos de esos tipos del VPH.

La infección por el VPH en la mujer con determinados tipos que se consideran de alto riesgo oncogénico, resulta determinante en la progresión de las lesiones intraepiteliales y en la aparición del cáncer cervical.

Son considerados de alto riesgo oncogénico los tipos 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82 mientras que se les atribuye un bajo riesgo oncogénico a los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 57, 61, 70, 72 y 81.<sup>2,8</sup>

Existen diferentes métodos de identificación del VPH:

- Citología: La presencia de coilocitos, disqueratocitos y la binucleación son los tres aspectos más característicos de la infección por VPH. Los coilocitos son células superficiales e intermedias que fueron descritas por Ayre en 1949 (las llamó células precancerosas en ese entonces) y se identifican por un gran halo perinuclear claro, que rechaza el citoplasma hacia la periferia, muy característico y se denomina halo coilocítico.<sup>1,4</sup>

- Colposcopia: Es un método indispensable para el diagnóstico de la infección VPH subclínica en el cuello uterino y la vagina; la vulvoscopía para la vulva y el periné y la penescopía o androscopía para el pene.<sup>2</sup> Este método nos permite evaluar la extensión de la lesión y es de gran ayuda para decidir el lugar donde debe realizarse la biopsia.

- Histología: Los cambios morfológicos visibles por la microscopía convencional que ocurren son: crecimiento nuclear e hiper cromasia, aumento en la relación núcleo/citoplasma y halos perinucleares.<sup>5</sup>

- Inmunohistoquímica: Por medio de la técnica llamada ABC (avidina-biotina) más un antisuero se puede poner de manifiesto la presencia de un antígeno interno de la cápside viral al reaccionar con el antígeno de células infectadas; la limitación consiste en que no brinda la información sobre el tipo de virus infectante.<sup>3</sup>

- Tipificación del DNA: Las pruebas de hibridación molecular son los únicos métodos capaces de determinar la presencia del VPH con alta sensibilidad y especificidad y posibilitan diferenciar cada tipo.<sup>9</sup>

Existen tres técnicas para el diagnóstico:

1. Hibridación mediante inmunotransferencia<sup>6</sup> donde el objetivo es la detección del DNA extraído de las células rotas.

2. Hibridación *in situ* donde el objetivo es demostrar la presencia de DNA del HPV en los núcleos de las células infectadas representadas en un corte incluido en parafina como es habitual en los estudios histológicos.<sup>2</sup> Es la prueba de elección, pues permite correlacionar la distribución del virus con el tipo de célula, lo que permite controlar si el virus está presente en las células tumorales o en el tejido adyacente normal.

La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite amplificar enzimáticamente cantidades mínimas de DNA viral, lo que la hace una técnica dotada de alta sensibilidad pero requiere de una tecnología muy complicada y costosa.<sup>3,6</sup> También permite ser utilizada en material histórico incluido en parafina, lo que facilita al igual que en el caso de la hibridación *in situ*, poderla utilizar en estudios retrospectivos.

3. Serología anticuerpo monoclonal denominado CAMVIR-1 contra la proteína L-1 de la cápside del VPH 16.<sup>2,10</sup>

Los métodos diagnósticos por la tipificación del DNA viral son de muy alta sensibilidad pero su costo es considerablemente elevado, lo que no permite su aplicación masiva.

La citología orgánica del cérvix, la colposcopia y el estudio histológico de las displasias o de lesiones por VPH son las bases que sustentan el reconocimiento precoz o temprano de las NIC y su correlación brinda un buen índice de diagnóstico para el VPH mucho más asequible en los países en vías de desarrollo.

## MÉTODOS

Se realizó una investigación prospectiva y abierta en un grupo de 205 mujeres con el diagnóstico citológico de neoplasia intraepitelial cervical. De ellas, 150 correspondían con el diagnóstico de NIC II - NIC III y 55 NIC I. En la totalidad del primer grupo se obtuvo confirmación histológica y en el segundo grupo solo cuando existió una lesión colposcópica que lo recomendará.

Este estudio fue realizado en el Servicio de Ginecología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) durante el período 1994-2005.

Los estudios citológicos fueron realizados en el Servicio de Anatomía Patológica y la consulta de Ginecología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ).

Los criterios para el diagnóstico citológico fueron:

Infección por VPH: Presencia de coilocitos, disqueratosis, binucleación o queratinización.

Para la NIC: Presencia de células displásicas en proporción variable según el grado de afectación. Se utiliza la clasificación propuesta por la OMS y recomendada en el Programa de Diagnóstico Precoz del Cáncer Cérvicouterino.<sup>11</sup>

Para el informe citológico se utilizó la terminología propuesta por Richard:<sup>12,13</sup>

- Neoplasia intraepitelial cervical grado I (NIC I) o lesión escamosa intraepitelial de bajo grado o LEI BG.
- Neoplasia intraepitelial cervical grado II (NIC II).
- Neoplasia intraepitelial cervical grado III - Carcinoma in situ de cuello uterino (NIC III - CIS).

Las NIC II, NIC III y el CIS se agrupan y se conocen como lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEI AG), según la nomenclatura propuesta en Bethesda<sup>14</sup> y divulgada en el programa cubano.<sup>11</sup> De ahí, que se utilice esa nomenclatura en esta investigación.<sup>15</sup>

La colposcopia fue realizada en consulta externa y los criterios para el diagnóstico colposcópico fueron los recomendados por el mismo programa y se basan en la clasificación colposcópica: Australia 1996. Las pacientes que se incluyeron en este estudio entre 1994 y 1996 fueron reclasificadas siguiendo esa nomenclatura.

La toma de la muestra por ponchamiento fue realizada en consulta y el diagnóstico histológico fue realizado por especialistas de Anatomía Patológica.

El resultado histológico de NIC se consideró como concluyente del diagnóstico.

El informe se basó en la observación de: proliferación atípica de las células parabasales que si ocupan más de los 2/3 del espesor epitelial se denominan NIC II y si abarcan todo el espesor se llaman NIC III.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como el índice de Kappa para el análisis de la concordancia entre el diagnóstico citológico e histológico.

## **RESULTADOS**

En esta [tabla 1](#) se correlacionan los resultados de las citologías orgánicas del cérvix con los estudios histológicos del tejido obtenido en las biopsias realizadas.

**Tabla 1.** Concordancia entre la citología e histología en el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales

Grado de lesión	Citología		Histología	
	NIC II-III (LEI AG)	%	NIC I (LEI BG)	%
NIC II-III (LEI AG)	146	97,3	4	2,7
NIC I* (LEI BG)	4	9,1	40	90,9

\* Once pacientes con NIC I no presentaron lesión polcoscópica, por lo que no se realizaron estudios histológicos.

I.C. 95 %

Sensibilidad: 97,3 %	92,9-99,1
Especificidad: 90,9 %	77,4-97,0
Valor predictivo positivo: 97,3 %	92,9-99,1
Valor predictivo negativo: 90,9 %	77,4-97,0
Índice de Kappa (K): 0,882	8,802-0,962

A todas las pacientes con resultado citológico de NIC en cualquiera de sus grados se les realizó la colposcopia; a las que presentaron alguna atipia colposcópica se les realizó una biopsia por ponche de la misma. En once pacientes con NIC I (lesiones de bajo grado) no se identificaron atipias colposcópicas por lo que no fue necesario realizar la biopsia.

La totalidad de pacientes con NIC II y NIC III presentó una lesión colposcópica y se les realizó la biopsia dirigida, la cual ratificó el diagnóstico citológico en el 97,3 %; en cuatro pacientes el resultado histológico fue de NIC I por lo que constituyeron falsos positivos para la citología.

En las 44 pacientes con una lesión de bajo grado (NIC I) a las que se realizó la biopsia hubo concordancia en 40 pacientes que representaron el 90,9 % y en las cuatro restantes, el diagnóstico histológico se correspondió con una lesión de alto grado, o sea, fueron falsos negativos por la citología y se hubieran quedado sin realizar algún tratamiento.

En el total de la muestra la concordancia citológica e histológica fue del 95,8 % que arrojó un Índice de Kappa de 0,882 con un intervalo de confianza del 95 % entre 0,802 y 0,962, lo que representa una concordancia casi perfecta entre los dos métodos e indica un trabajo loable del laboratorio de diagnóstico.

El diagnóstico citológico al compararlo con el resultado de la biopsia realizada bajo visión colposcópica coincidió en el 97,3 % en las lesiones de alto grado y en el 90,9 % para las de bajo grado.

La sensibilidad y el valor predictivo positivo fue de 97,3 %. La especificidad y el valor predictivo negativo fue de 90,9 %.

En la [tabla 2](#) se muestra la presencia de infección por VPH identificada por la citología y la histología según el grado de la lesión.

La presencia de coilocitos, disqueratocitos y la binucleación son los aspectos citológicos más característicos de la infección por VPH que fueron encontrados en el 65,5 % de citologías con lesiones de bajo grado y en el 52,7 % de las de alto grado.

**Tabla 2.** Infección por el VPH identificada por la citología e histología según el grado de la lesión

Grado de la lesión escamosa intraepitelial	Infección por el VPH			
	Citología n = 205	%	Histología * n = 194	%
NIC I n = 55	36	65,5	39	88,6
NIC II - III n = 150	79	52,7	107	71,3

\* En once pacientes con NIC I no se realizó estudio histológico al no observarse atipias colposcópicas.

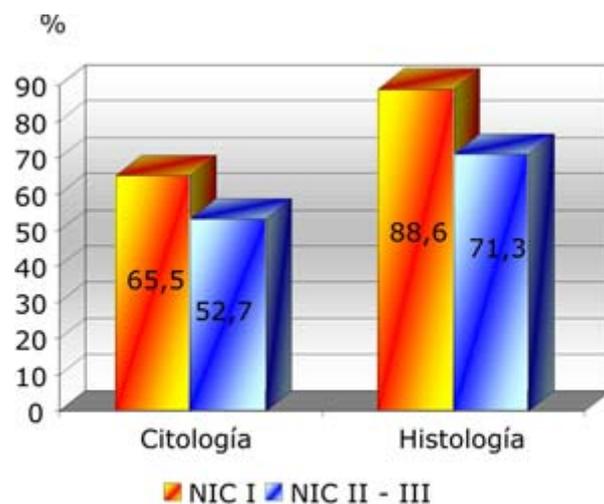
La citología en este estudio, identificó la presencia de VPH en el 59 % del total de pacientes con displasia cervical.

En ocho de cada 10 mujeres con una lesión de bajo grado (NIC I) se detectó la presencia del VPH y en siete de cada 10 de las que presentaban una lesión de alto grado (NIC II - III).

La citología no encontró infección por VPH en 90 mujeres y la histología dejó de hacerlo en 48; con seguridad, las pruebas de hibridación molecular hubieran demostrado la presencia viral en una mayor cantidad de mujeres dados los resultados que se reportan en la literatura mundial.<sup>16</sup> En este estudio no resultó factible utilizar esta técnica diagnóstica.

La histología resultó más eficiente que la citología para el diagnóstico de la infección por el VPH, al detectarla en 31 mujeres más.

El 75,2 % de las 194 mujeres con lesiones de bajo o de alto grado a las que se les realizó la biopsia, presentaron evidencia histológica de infección al VPH. ([Fig.](#)).



**Fig.** Alteraciones citológicas e histológicas compatibles con VPH.

## DISCUSIÓN

La relación citología/histología según lo recomendado por *Landis y Koch*,<sup>17</sup> en nuestro estudio, mostró que la sensibilidad y el valor predictivo positivo fue de 97,3 % y la especificidad y el valor predictivo negativo de 90,9 %. *Guerra Fournier*<sup>18</sup> encontró en su estudio, un valor predictivo positivo del 81 % cuando se asociaron la citología y la histología. De ahí, la importancia de la colposcopia para el diagnóstico de las lesiones displásicas y la infección por el VPH.

*Guerra*<sup>18</sup> reportó resultados que corroboran lo comprobado en esta investigación: cuando las lesiones son más avanzadas, la correlación citológica e histológica es más exacta.

La citología es uno de los métodos que puede identificar la presencia del VPH en el cérvix, al reconocer los cambios que se producen por la acción citopática viral. Sin embargo, su valor diagnóstico acusa algunas limitaciones al compararlo con otros métodos más eficientes como la histología y la hibridación molecular. Según reportes del Instituto Nacional de Tumores de Milán, tomado de *De Palo*<sup>2</sup> la citología sólo reconoce alrededor del 64 % del total de las infecciones cuando se compara con los resultados histológicos y según *Schneider* y colaboradores,<sup>16</sup> la técnica de hibridación fue cuatro veces más sensible que la citología para el diagnóstico de VPH.

Con estos elementos, no hay dudas, de que una citología normal no excluye la posibilidad que exista una infección por el VPH. Resulta obvio, que lo ideal sería trabajar con pruebas diagnósticas de alta sensibilidad y especificidad, como las técnicas de biología molecular,<sup>4,19</sup> pero esto, lamentablemente no siempre es posible por el alto costo de las mismas.

En el 65,5 % de las citologías con lesiones de bajo grado y en el 52,7 % de las de alto grado, se identificó la presencia del VPH, lo que se asemeja a los resultados obtenidos por *Schneider*.<sup>16</sup>

*Sarduy y Vasallo*<sup>20</sup> encontraron cifras de 60,6 y 54,2 % respectivamente, en las citologías de un estudio realizado en mujeres de edad mediana. *Hording* y otros<sup>21</sup>

detectaron un 40 % de cambios por VPH en las lesiones de bajo grado y un 59 % en las de alto grado.

La citología en este estudio, identificó la presencia de VPH en el 59 % del total de pacientes con displasia cervical, casi un 15 % más que el reportado por *Milián Vega*.<sup>22</sup> *Martínez y Torriente*<sup>23</sup> reportaron que en el 65 % de los casos con NIC estudiados se encontró infección a ese virus.

El 75,2 % de las 194 mujeres con lesiones de bajo o de alto grado a las que se les realizó la biopsia, presentaron evidencia histológica de infección al VPH algo mayor que el 70 % encontrado por *Schneider*<sup>16</sup> en su estudio.

Los resultados obtenidos en esta investigación permiten evidenciar que:

Cuando las lesiones intraepiteliales cervicales son de alto grado, la correlación citológica e histológica es más exacta.

La histología es más eficaz para el diagnóstico de infección por VPH que la citología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Palo G, Vecchione A. Neoplasia Intraepitelial del cuello uterino. En: De Palo G, editor. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. Buenos Aires: Méd Panamericana. 1992. p. 235-71.
2. De Palo G, Chanen W, Dexeus S. Infección del cuello uterino por el papilomavirus humano. En: Patología y tratamiento del tracto genital inferior. Barcelona: Editorial Masson, 2001. p. 42-61.
3. León Cruz G, Bosques Diego O, Silveira Pablos M. Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino. Rev Cub Obstet Ginecol. 2004;(3):30-3.
4. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Cancer. In: Molecular Biology of the Cells. 3a Edición. New York and London: Garland Publishing. 1994; p.1255.
5. Barboza O, Garza R. Virus del papiloma humano En: Alonso P, Lezcano E, Hernández M, editores. Cáncer cérvicouterino. Diagnóstico, prevención y control. Buenos Aires: Edit. Méd. Panamericana; 2005. p. 57-66.
6. Clerici M, Shearer GM, Clerici E. Cytoquine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: Time to consider the Th1/Th2 Paradigm. J Nat Cancer Ins. 1998;18(4):261-3.
7. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in VPH carcinogenesis. Virus Res. 2002;89(2):191-9.
8. Cabezas Cruz E. Conducta a seguir ante la NIC. Rev Cub Obstet Ginec. 1998;24(3):156-60.

9. Schneider A, Sterzik K, Buck G, De Villiers EM. Distribution pattern of human papilloma virus 16 genome in cervical neoplasia by molecular in situ hybridisation of tissue sections. *Int J Cancer*. 1987;39:712-21.
10. Gómez DE, Alonso DF. *Introducción a la Oncología Molecular*. Argentina: Editora ECSA; 1998.
11. Colectivo de autores. *Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Cérvicouterino*. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2001.
12. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Ann*. 1973;8:301-28.
13. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1990;75:131-6.
14. Solomon D, Darvey. The Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287:2114-9.
15. Sarduy M. *Evaluación de tres métodos de tratamiento conservador en la neoplasia intraepitelial cervical*. [tesis doctoral]. La Habana: Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ); 2007.
16. Schneider A, Sterzik K, Buck G, De Villiers EM. Colposcopy is superior to cytology for the detection of early genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol*. 1988;71:236-41.
17. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-74.
18. Guerra FC. Comparación de los resultados del cepillado de canal con el estudio histológico en pacientes conizadas. *Rev Cub Obstet Ginecol*. 1998;25(2):124-7.
19. Wright TC, Schiffman M, Som D, Cox JT, García F. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology screening. *Am J Obst Gynecol*. 2004;103:304-9.
20. Sarduy M, Vasallo R. NIC en la mujer de edad mediana. Tema libre. *Actas del Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología (FLASOG 96)*. 1996; Asunción, Paraguay.
21. Hording U. Secuencias del DNA 11, 16 y 18 del HPV en los frotis cervicales de mujeres con displasia cervical: Prevalencia y riesgo de progresión asociado. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;40:43-8.
22. Milián Vega F, Fernández J, Rodríguez R, Rodríguez T. Estudio de algunos factores epidemiológicos en pacientes con citologías anormales. *Rev Cub Obstet Ginecol*. 1999;25(3):181-9.
23. Martínez V, Torriente B. Neoplasia cervical en la mujer climatérica. *Rev Cub Obstet Ginecol*. 2006;32(1):12-4.

Recibido: 20 de octubre de 2008.  
Aprobado: 10 de noviembre de 2008.

Dr. *C. Miguel Sarduy Nápoles*. E-mail: [miguel.sarduy@infomed.sld.cu](mailto:miguel.sarduy@infomed.sld.cu)